

A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer

Sandler RS, Halabi S, Baron JA i wsp.

N Engl J Med 2003; 348: 883-90

Badania doświadczalne przeprowadzane na zwierzętach oraz badania obserwacyjne u ludzi wskazują, że regularne przyjmowanie aspiryny może zmniejszać ryzyko występowania gruczolaków, będących zmianami poprzedzającymi większość raków jelita grubego.

Metody. Przeprowadzono randomizowane podwójnie ślepe badanie, oceniające wpływ przyjmowania aspiryny na powstawanie gruczolaków jelita grubego. 635 chorych, wcześniej leczonych z powodu raka jelita grubego, przydzielano losowo do leczenia aspiryną w dawce 325 mg dziennie lub do placebo. Oceniano odsetek chorych, u których stwierdzono gruczolaki, ich liczbę oraz czas do ich rozwoju. Oceniając względne ryzyko, uwzględniono wiek, płeć, stopień zaawansowania nowotworu, liczbę wykonanych kolonoskopii oraz czas do wykonania pierwszej kolonoskopii. Badanie zakończono przed terminem, ze względu na uzyskanie istotnych statystycznie wyników w przeprowadzonej planowo pośredniej analizie.

Wyniki. 517 chorym wykonano przynajmniej jedną kolonoskopię w okresie o medianie 12,8 miesięcy od momentu randomizacji. Jeden lub więcej gruczolaków stwierdzono u 17% chorych leczonych aspiryną oraz u 27% chorych otrzymujących placebo ($p=0,004$). Średnia liczba (\pm SD) gruczolaków była niższa w grupie chorych przyjmujących aspirynę w porównaniu do placebo ($0,30 \pm 0,87$ vs $0,49 \pm 0,99$; $P=0,003$ w teście Wilcoxa). Względne ryzyko nawrotu gruczolaka wśród chorych leczonych aspiryną w porównaniu do placebo wyniosło 0,65 (95% przedział ufności 0,46 do 0,91). Czas do wykrycia pierwszego gruczolaka był dłuższy wśród chorych leczonych aspiryną w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka wykrycia nowego polipa 0,64; 95% przedział ufności 0,43 do 0,94; $p=0,022$).

Wnioski. Codzienne przyjmowanie aspiryny jest związane z istotnym zmniejszeniem częstości występowania gruczolaków u chorych z wcześniej rozpoznanym rakiem jelita grubego.

Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone

Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ i wsp.

N Engl J Med 2003; 348: 694-701.

Mięsak Ewinga oraz PNET (*primitive neuroectodermal tumor*), wywodzące się z kości, są guzami o wysokiej złośliwości, występującymi u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych. Wcześniej wykazano, że zastosowanie ifosfamid z etopozydem jest bardzo skuteczne w leczeniu chorych na mięsaka Ewinga lub PNET kości, z nawrotem choroby po standardowym leczeniu. Celem badania była ocena, czy dodanie tych leków do standardowej chemioterapii spowoduje wydłużenie czasu przeżycia chorych z nowo rozpoznaną chorobą.

Metody. Badaniem objęto chorych na mięsaka Ewinga, PNET lub nisko zróżnicowanego mięsaka kości do 30. roku życia. Chorych przydzielano losowo do leczenia standardowego (doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, daktynomycyna w ciągu 49 tygodni) lub do leczenia eksperymentalnego tymi 4 lekami na przemian z ifosfamidem i etopozydem.

Wyniki. Kryteria badania spełniało 518 chorych. Spośród 120 chorych z rozsianą postacią choroby, 62 przydzielono do standardowego leczenia, a 58 do leczenia eksperymentalnego. Nie stwierdzono znamiennych różnic w czasie do nawrotu choroby pomiędzy obiema grupami chorych ($p=0,81$). Spośród 398 chorych ze zlokalizowaną postacią choroby, średni odsetek (\pm SE) pięcioletnich przeżyć bez nawrotu choroby wyniósł 69% ($\pm 3\%$) wśród 198 chorych leczonych eksperymentalnie w porównaniu do 54% ($\pm 4\%$) u 200 chorych leczonych standardowo ($p=0,005$). Udział całkowitych przeżyć był również znacznie wyższy wśród chorych leczonych eksperymentalnie ($72 \pm 3,4\%$ w porównaniu do $61 \pm 3,6\%$ w grupie leczonej standardowo; $p=0,01$).

Wnioski. Dodanie ifosfamid i etopozydu do standardowego leczenia nie wpływa na skuteczność leczenia choroby rozsianej, ale znacząco poprawia wyniki leczenia chorych na zlokalizowanego mięsaka Ewinga, PNET i nisko zróżnicowane mięsaki kości.

Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review

Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A i wsp.
Lancet 2003; 361: 1159-67.

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) uważany jest za najważniejszy czynnik wywołujący raka szyjki macicy. Ostatnie badania wskazują, że długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy u kobiet zakażonych HPV.

Metody. Aby ocenić związek pomiędzy występowaniem inwazyjnych i przedinwazyjnych raków szyjki macicy, a długotrwałością stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, szczególnie u kobiet zakażonych HPV, zebrano wyniki opublikowanych badań dotyczących tego zagadnienia.

Wyniki. Analizą objęto 28 badań, w których wzięło udział 12.531 chorych na raka szyjki macicy. Względne ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy wzrastało wraz z czasem stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały hormonalnej antykoncepcji. Względne ryzyko w grupach stosujących antykoncepcję do 5 lat, od 5 do 9 lat i powyżej 10 lat wynosiło odpowiednio: 1,1 (95% przedział ufności od 1,1-1,2), 1,6 (1,4-1,7), 2,2 (1,9-2,4) dla wszystkich kobiet, a dla kobiet z infekcją HPV odpowiednio 0,9 (0,71-2), 1,3 (1,0-1,9) oraz 2,5 (1,6-3,9). Wyniki były zbliżone dla postaci inwazyjnych i przedinwazyjnych oraz dla gruczolakoraków i raków płaskonabłonkowych, a w badaniach uwzględniających zakażenie HPV – dla liczby partnerów seksualnych, wykonywania badań cytologicznych, palenia tytoniu oraz stosowania mechanicznych środków antykoncepcyjnych. Dostępne ograniczone dane wskazują, że względne ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy może się zmniejszyć po zaprzestaniu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Z drugiej strony analizowane badania miały różne konstrukcje, a ich wyniki nie były jednoznaczne.

Wnioski. Długotrwałe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka szyjki macicy. Wpływ tych obserwacji na zdrowie publiczne zależy jednak od czasu utrzymywania się zaobserwowanego związku po zaprzestaniu stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych, czego nie można ocenić właściwie na podstawie dotychczas opublikowanych doniesień.

Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial

Gridelli C, Perrone F, Gallo C i wsp.
J Natl Cancer Inst 2003; 95: 362-72

Zastosowanie winorelbiny może prowadzić do wydłużenia całkowitego czasu przeżycia i poprawy jakości życia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w starszym wieku. Jednocześnie niektóre badania wskazują na dobrą tolerancję i skuteczność gemcytabiny w tej grupie chorych. W ramach otwartego badania randomizowanego III fazy w grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w starszym wieku porównano skuteczność i toksyczność połączenia winorelbiny i gemcytabiny ze stosowaniem każdego z tych preparatów oddzielnie.

Metody. Od grudnia 1997 r. do listopada 2000 r. chorych powyżej 70. roku życia przydzielano losowo do jednego z trzech ramion badania: dożylną winorelbiny (30 mg/m²), gemcytabiny (1200 mg/m²) oraz winorelbiny (25 mg/m²) z gemcytabiną (1000 mg/m²). We wszystkich schematach leki podawano w dniu 1 i 8 co 3 tygodnie, maksymalnie 6 cykli. Głównym wskaźnikiem oceny był całkowity czas przeżycia. Krzywe przeżycia wyznaczano metodą Kaplana-Maiera i porównywano za pomocą testu Mantel-Haenszel. Pozostałymi wskaźnikami oceny były jakość życia oraz działania niepożądane.

Wyniki. Spośród 698 chorych, u których możliwa była ocena według intencji leczenia, 233 przydzielono do leczenia winorelbina, 233 – gemcytabiną, zaś 232 do leczenia winorelbina i gemcytabiną. Całkowity czas przeżycia chorych otrzymujących schemat dwulekowy był podobny do uzyskanego przy udziale każdego z leków stosowanych oddzielnie. Współczynnik ryzyka zgonu chorych otrzymujących schemat dwulekowy wynosił 1,17 (95% przedział ufności od 0,95 do 1,44) w porównaniu do chorych otrzymujących winorelbina oraz 1,06 (95% przedział ufności od 0,86 do 1,29) w porównaniu do chorych leczonych gemcytabiną. Przy zbliżonej jakości życia we wszystkich trzech ramionach, działania niepożądane były najbardziej nasilone w grupie otrzymującej schemat dwulekowy.

Wnioski. W grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w starszym wieku połączenie winorelbiny z gemcytabiną nie jest skuteczniejsze od leczenia każdym z tych leków osobno.

Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial

Nabholtz JM, Falkson C, Campos D i wsp.
J Clin Oncol 2003; 21: 968-75

Ce l. Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, porównujące zastosowanie doksorubicyny z docetaksem (AT) oraz doksorubicyny z cyklofosfamidem (AC) w pierwszorazowym leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi.

Chorzy i metody. 429 chorych przydzielono losowo do leczenia doksorubicyną 50 mg/m² z docetaksem 75 mg/m² (214 chorych) oraz do leczenia doksorubicyną 60 mg/m² z cyklofosfamidem 600 mg/m² (215 chorych), podawanymi w 1 dniu każdego cyklu co 3 tygodnie przez 8 cykli.

Wyniki. Czas do progresji choroby oraz czas do niepowodzenia leczenia były znacząco dłuższe w grupie chorych otrzymujących schemat AT w porównaniu ze schematem AC (mediana czasu do progresji odpowiednio 37,3 i 31,9 tygodni; log-rank $p=0,014$; mediana czasu do niepowodzenia leczenia odpowiednio 25,6 i 23,7 tygodni; log-rank $p=0,048$). Udział odpowiedzi był znacząco wyższy u chorych otrzymujących AT (59%, w tym 10% odpowiedzi całkowitych i 49% odpowiedzi częściowych) w porównaniu do leczenia AC (47%, w tym 7% odpowiedzi całkowitych i 39% odpowiedzi częściowych) ($p=0,009$). Wśród chorych otrzymujących schemat AT wyższy był również udział odpowiedzi w odniesieniu do przerzutów do narządów miękkich (odpowiednio 58% i 41%; wątroba 62% i 42%; płuco 58% i 40%), w grupie z zajęciem trzech lub więcej narządów (59% i 40%) oraz u kobiet po wcześniejszej uzupełniającej chemioterapii (53% vs 41%). Całkowity czas przeżycia był porównywalny w obu ramionach badania. Neutropenia 3. i 4. stopnia występowały często w obu grupach, ale gorączka neutropeniczna i zakażenia były częstsze w grupie otrzymującej schemat AT (odpowiednio 33% i 10%, $p<0,001$; 8% i 2%, $p=0,01$). W obu grupach rzadko występowały inne niż hematologiczne ciężkie działania niepożądane, w tym powikłania kardiologiczne 3 i 4 stopnia (3% w AT i 4% w AC).

Wnioski. Zastosowanie doksorubicyny z docetaksem w porównaniu do leczenia schematem AC u chorych na rozlanego raka piersi znacząco wydłuża czas do progresji choroby oraz czas do niepowodzenia leczenia, ale nie wpływa na całkowity czas przeżycia. Schemat AT stanowi wartościową metodę leczenia chorych na rozlanego raka piersi.

Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer

Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP i wsp.
J Natl Cancer Inst 2003; 95: 302-7

Przeprowadzone w 1998 roku badanie w ramach National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) wykazało, że leczenie tamoksyfemem zmniejszyło częstość występowania zarówno inwazyjnego, jak i nieinwazyjnego raka piersi u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania. Celem obecnej analizy była ocena w tej samej grupie kobiet wpływu leczenia tamoksyfemem na częstość występowania łagodnych zmian piersi oraz liczbę wykonywanych biopsji.

Metody. Przeanalizowano historie choroby 13.203 kobiet, uczestniczących w badaniu NSABP Breast Cancer Prevention Trial, u których wykonano biopsję piersi i w badaniu histopatologicznym stwierdzono torbiel, gruczolistość (*adenosis*), rozszerzenie przewodów wyprowadzających (*duct ectasia*), zwyrodnienie włókniasto-torbielowe, gruczolakowłókniaka, zwłóknienie (*fibrosis*), hiperplazję lub metaplazję. Oceniono względne ryzyko każdego z wymienionych rozpoznaw histopatologicznych oraz liczbę wykonanych biopsji u kobiet, które przyjmowały tamoksyfem lub placebo.

Wyniki. Przyjmowanie tamoksyfenu związane było ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia łagodnych zmian piersi o 28% ($RR=0,72$, 95% przedział ufności 0,65-0,79). W grupie otrzymującej tamoksyfem stwierdzono znacząco niższe ryzyko wystąpienia gruczolistości ($RR=0,59$, 95% przedział ufności 0,47-0,73), torbieli ($RR=0,66$, 95% przedział ufności 0,58-0,75), rozszerzenia przewodów wyprowadzających ($RR=0,72$, 95% przedział ufności 0,53-0,97), zwyrodnienia włókniasto-torbielowatego ($RR=0,67$, 95% przedział ufności 0,58-0,77), hiperplazji ($RR=0,60$, 95% przedział ufności 0,50-0,71) oraz metaplazji ($RR=0,51$, 95% przedział ufności 0,41-0,62). Leczenie tamoksyfemem związane było również z mniejszym ryzykiem występowania gruczolakowłókniaków ($RR=0,77$, 95% przedział ufności 0,56-1,04) i zwłóknienia ($RR=0,86$, 95% przedział ufności 0,72-1,03). U kobiet leczonych tamoksyfemem wykonano o 29% mniej biopsji w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odpowiednio 1048 i 1469, 95% przedział ufności 23-34%). Zabiegom tym poddano o 19% mniej kobiet (811 w porównaniu do 1019). U kobiet leczonych tamoksyfemem ryzyko wykonania biopsji było mniejsze o 29% ($RR=0,71$, 95% przedział ufności 0,66-0,77); dotyczyło to głównie kobiet poniżej 50. roku życia.

Wnioski. Kobiety, które otrzymywały tamoksyfem, szczególnie poniżej 50. roku życia, miały mniejsze ryzyko wystąpienia klinicznie wykrywalnych łagodnych zmian piersi oraz wykonywano u nich mniej biopsji.

Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicine and fluorouracil with dose-intensified epirubicine cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study

Therasse P, Mauriac L, Wełnicka-Jaśkiewicz M i wsp.
J Clin Oncol 2003; 21: 843-50

Cel. Porównanie skuteczności typowego leczenia z zastosowaniem antracyklin z leczeniem o zwiększonej intensywności dawki u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi.

Chorzy i metody. Chore na miejscowo zaawansowanego raka piersi losowo przydzielano do leczenia cyklofosfamidem (C; 75 mg/m², doustnie od dnia 1 do 14), epirubicyną (E; 60 mg/m², dożylnie w dniu 1) oraz 5-fluorouracylem (F; 500 mg/m², dożylnie w dniach 1 i 8), 6 cykli podawanych co 28 dni, albo do leczenia zintensyfikowanego E (120 mg/m² dożylnie w dniu 1), C (830 mg/m² dożylnie w dniu 1) z zastosowaniem granulocytarnego czynnika wzrostu (filgrastim, 5 µg/kg/d podskórnie od dnia 2 do 13), 6 cykli podawanych co 14 dni. Hipoteza badawcza zakładała 15% zwiększenie (z 50 do 65%) udziału chorych bez progresji choroby pod wpływem zintensyfikowanego leczenia.

Wyniki. W ciągu 3 lat do badania włączono 448 chorych. Mediana intensywności dawki dla C i E wynosiła odpowiednio 85% i 87% planowanej dawki w schemacie CEF oraz 96% i 95% planowanej dawki w schemacie EC. Leczeniu bardziej intensywnemu częściej towarzyszyły wymioty oraz niedokrwistość 3. i 4. stopnia, a rzadziej gorączka neutropeniczna. Podczas okresu obserwacji o medianie 5,5 lat progresja choroby wystąpiła u 277 chorych. Mediana czasu do progresji u chorych leczonych CEF i EC wyniosła odpowiednio 34 i 33 miesiące ($p=0,68$), a udział całkowitych przeżyć odpowiednio 53% i 51% ($p=0,94$).

Wnioski. Zastosowanie zintensyfikowanego schematu EC w porównaniu do standardowego schematu CEF nie poprawia wyników pierwszorazowego leczenia niewyselekcjonowanych chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi.

Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer

Henderson IC, Berry DA, Schilsky GD i wsp.
J Clin Oncol 2003; 21: 976-83

Cel. Celem badania była ocena, czy zwiększenie dawki dokсорubicyny lub dodanie paklitakselu do standardowej uzupełniającej chemioterapii wydłuża czas do nawrotu lub czas przeżycia chorych na raka piersi.

Chorzy i metody. 3121 chorych na raka piersi po zabiegu operacyjnym, u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych, przydzielano losowo do leczenia cyklofosfamidem (C) 600 mg/m² w połączeniu z dokсорubicyną (A) w jednej z trzech dawek 60, 75 lub 90 mg/m². Po podaniu 4 cykli takiej chemioterapii chore przydzielano losowo do obserwacji lub podania 4 cykli paklitakselu w dawce 175 mg/m². U 94% chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi stosowano także tamoksyfen.

Wyniki. Nie stwierdzono wpływu dawki dokсорubicyny na czas przeżycia i czas do progresji choroby. Udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu choroby wśród chorych otrzymujących dokсорubicynę w dawkach 60, 75 i 90 mg/m², wyniósł odpowiednio 69%, 66% i 67%. Dodanie paklitakselu do schematu AC spowodowało obniżenie ryzyka nawrotu choroby o 17% (Wald χ^2 $p=0,0023$, Wilcoxon $p=0,0011$) oraz ryzyka zgonu o 18% ($p=0,0064$; $p=0,0098$). Odsetek pięcioletnich przeżyć bez nawrotu choroby (\pm SE), po zastosowaniu schematu AC i AC w połączeniu z paklitaksem, wyniósł odpowiednio 65% (± 1) i 70% (± 1). Wpływ dodania paklitakselu nie był statystycznie znamieny w poszczególnych podgrupach ustalonych w protokole, ale w nieplanowanej analizie podgrup współczynnik ryzyka dla schematu AC i AC w połączeniu z paklitaksem wyniósł odpowiednio 0,72 (95% przedział ufności, 0,59-0,86) u chorych nie posiadających receptorów estrogenowych oraz tylko 0,91 (95% przedział ufności, 0,78 do 1,07) u chorych posiadających receptory estrogenowe, z których większość otrzymywała dodatkowo tamoksyfen. Dodaniu 4 cykli paklitakselu towarzyszyło niewielkie nasilenie objawów niepożądanych leczenia.

Wnioski. Zastosowanie 4 cykli paklitakselu po zakończeniu standardowego leczenia schematem AC wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu u chorych na wczesnego raka piersi.

Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/intergroup trial

Messing EM, Manola J, Wilding G i wsp.
J Clin Oncol 2003; 21: 1214-22.

Cel. Ocena skuteczności uzupełniającego leczenia interferonem alfa chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym miejscowo zaawansowanego raka nerki.

Chorzy i metody. 283 chorych na raka nerki w stadium pT3-4a i/ lub z zajęciem węzłów chłonnych po radykalnym wycięciu nerki i regionalnych węzłów chłonnych przydzielano losowo do obserwacji lub do leczenia interferonem alfa-NL. Interferon alfa-NL (Wellferon, Burroughs-Wellcome, Research Park, NC) podawano przez 5 dni, co 3 tygodnie; stosowano do 12 cykli leczenia. Chorzy byli przydzielani do podgrup na podstawie zaawansowania choroby ocenianego na podstawie badania histopatologicznego. Leczenie przerywano, gdy stwierdzono progresję choroby, wystąpiły poważne objawy niepożądane lub gdy chory albo lekarz podjęli taką decyzję.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 10,4 lat, mediana czasu przeżycia – 7,4 lat u chorych obserwowanych oraz 5,1 lat u chorych leczonych (log-rank $p=0,09$). Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 3 lata u chorych obserwowanych oraz 2,2 lata u chorych leczonych interferonem ($p=0,33$). W analizie wieloczynnikowej istotnymi czynnikami rokowniczymi były: stan ogólny ($p=0,003$), przerzuty do węzłów chłonnych (N2 vs N0, $p<0,0001$) oraz wielkość guza ($p=0,0002$). Na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka, oceniającego wpływ leczenia oraz czasu do nawrotu choroby, na czas przeżycia po wystąpieniu nawrotu choroby stwierdzono, że losowy przydział do leczenia interferonem ($p=0,009$) oraz krótszy czas do nawrotu ($p<0,0001$) były niezależnymi czynnikami, związanymi z krótszym czasem przeżycia po nawrocie choroby. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem, ale u 11,4% chorych leczonych interferonem wystąpiły objawy niepożądane 4. stopnia pod postacią neutropenii, bólów mięśniowych, zmęczenia, depresji i innych zaburzeń neurologicznych.

Wnioski. Uzupełniające leczenie interferonem nie miało wpływu na czas przeżycia ani na czas do nawrotu choroby w badanej grupie chorych.

Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an Intergroup Trial (E1193)

Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P i wsp.
J Clin Oncol 2003; 21: 588-92.

Cel. Od lutego 1993 r. do sierpnia 1995 r. 739 chorych na rozsiały raka piersi przydzielono losowo do pierwszorazowej chemioterapii zawierającej dokсорubicynę (60 mg/m²), paklitaksel (175 mg/m²/24h) lub połączenie obu tych leków (AT, odpowiednio 50 mg/m² i 150 mg/m²/24h) z G-CSF (5 mg/kg).

Chorzy i metody. Rozkład analizowanych cech był podobny we wszystkich grupach chorych.

Wyniki. Odpowiedź na leczenie (całkowitą i częściową) uzyskano u 36% chorych otrzymujących dokсорubicynę, u 34% otrzymujących paklitaksel oraz u 47% otrzymujących schemat AT ($p=0,84$ dla dokсорubicyny w porównaniu z paklitaksem, $p=0,007$ dla dokсорubicyny w porównaniu ze schematem AT, $p=0,004$ dla paklitakselu w porównaniu ze schematem AT). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia u chorych otrzymujących dokсорubicynę, paklitaksel oraz schemat AT wyniosła odpowiednio 5,8, 6,0 i 8,0 miesięcy ($p=0,68$ dla dokсорubicyny w porównaniu z paklitaksem, $p=0,003$ dla dokсорubicyny w porównaniu ze schematem AT, $p=0,009$ dla paklitakselu w porównaniu ze schematem AT). Mediana czasu przeżycia wyniosła 18,9 miesięcy u chorych leczonych dokсорubicyną, 22,2 miesiące u chorych leczonych paklitaksem oraz 22,0 miesiące u chorych leczonych schematem AT (P nieznamiennie). Zmiany w poszczególnych składowych jakości życia od początku leczenia do 16 tygodnia były podobne we wszystkich trzech grupach chorych.

Wnioski. 1) dokсорubicyna i paklitaksel w dawkach stosowanych w tym badaniu mają jednakową aktywność; 2) zastosowanie połączenia dokсорubicyny z paklitaksem zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie oraz wydłuża czas do niepowodzenia leczenia; 3) zastosowanie połączenia dokсорubicyny z paklitaksem nie wydłuża czasu przeżycia ani nie wpływa na poprawę jakości życia w porównaniu z sekwencyjną jednolekową chemioterapią.

Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741

Citron ML, Berry DA, Cirincione C i wsp.
J Clin Oncol 2003; 21: 1431-9

Cel. W badaniu typu 2x2 *factorial design* porównano czas wolny od choroby oraz czas przeżycia chorych na raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, które otrzymywały uzupełniającą chemioterapię przy użyciu dwu schematów: doksorubicyny (A), paklitakselu (T) i cyklofosfamid (C), podawanych sekwencyjnie lub doksorubicyny z cyklofosfamidem (AC) jednocześnie, a następnie paklitakselu. Oceniono również wpływ „gęstości” dawki podawanych cytostatyków na czas przeżycia i czas bez objawów choroby oraz porównano działania niepożądane.

Metody. 2005 kobiet przydzielono losowo do jednego z 4 ramion badania: (I) sekwencyjnie Ax4 → Tx4 → Cx4, dawki podawane co 3 tygodnie, (II) sekwencyjnie Ax4 → Tx4 → Cx4, dawki podawane co 2 tygodnie z filgastrimem, (III) jednocześnie ACx4 → Tx4 co 3 tygodnie, (IV) równocześnie ACx4 → Tx4 co 2 tygodnie z filgastrimem.

Wyniki. Po osiągnięciu mediany czasu obserwacji 36 miesięcy przeprowadzono analizę wyników leczenia, zgodnie z zaplanowanym protokołem leczenia: u 315 chorych doszło do nawrotu choroby lub zgonu, podczas gdy spodziewano się 515 niepowodzeń leczenia. Zastosowanie schematów o zwiększonej intensywności dawki związane było z wydłużeniem czasu do nawrotu choroby (współczynnik ryzyka 0,74; $p=0,010$) oraz całkowitego czasu przeżycia (współczynnik ryzyka 0,69; $p=0,013$). Odsetek czteroletnich przeżyć bez nawrotu choroby wyniósł 82% u chorych leczonych schematami o zwiększonej gęstości dawki i 75% u pozostałych chorych. Czas przeżycia i czas do nawrotu choroby nie różniły się u chorych otrzymujących chemioterapię sekwencyjną i jednocześnie. Nie stwierdzono zależności pomiędzy gęstością dawki a sekwencją podawania leków. Głęboką neutropenię stwierdzano rzadziej w grupie chorych, które otrzymywały chemioterapię o zwiększonej gęstości dawki.

Wnioski. Zwiększenie gęstości dawki znacząco poprawia wyniki leczenia, pomimo niższej od zakładanej liczby zdarzeń, które wystąpiły w czasie obserwacji. Chemioterapia sekwencyjna jest równie skuteczna, jak leczenie jednocześnie.

Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer.

Osborne CK, Bardou V, Hopp TA i wsp.
J Natl Cancer Inst 2003; 95: 353-61

AIB1 (SRC-3) jest koaktywatorem receptora estrogenowego. Jego nadekspresja w hodowli komórkowej zmniejsza antagonistyczną aktywność tamoksyfenu. Przekazywanie sygnału przez receptor HER-2 prowadzi do fosforylacji AIB1, powodując jego aktywację. Aby ocenić, czy wysoka ekspresja AIB1 i HER-2 zmniejsza skuteczność tamoksyfenu u chorych na raka piersi, mierzono ekspresję obu białek w rakach piersi u chorych obserwowanych przez wiele lat, które po zabiegu operacyjnym nie otrzymywały dalszego leczenia lub były leczone tamoksyfenem.

Metody. Ekspresja białek AIB1 i HER-2 była oceniana przy użyciu analizy *western blot*. Parametry molekularne (ekspresja białek AIB1 i HER-2, receptory estrogenowe, receptory progesteronowe, P53, BCL-2), cechy guza oraz dane kliniczne oceniano, stosując współczynnik korelacji Spearmana. Krzywe czasu do nawrotu choroby, wykonane metodą Kaplana-Meiera, porównywano testem log-rank. Wpływ AIB1 na czas do nawrotu choroby oceniano za pomocą analizy wieloczynnikowej, na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Stosowano dwustronne testy statystyczne.

Wyniki. U chorych nie leczonych uzupełniająco tamoksyfenem silna ekspresja AIB1 w guzach wiązała się z lepszym rokowaniem i dłuższym czasem do nawrotu choroby ($p=0,018$, test log-rank). Z kolei u chorych otrzymujących tamoksyfen silna ekspresja AIB1 związana była z krótszym czasem do nawrotu choroby ($p=0,049$; test log-rank), co świadczyło o oporności na leczenie tamoksyfenem. Zależność pomiędzy ekspresją AIB1 i wynikami leczenia tamoksyfenem była statystycznie istotna ($p=0,004$). Chore, u których w guzie stwierdzono zarówno wysoką ekspresję AIB1 jak i HER-2, miały gorsze wyniki leczenia tamoksyfenem w porównaniu do pozostałych chorych ($p=0,002$; test log-rank).

Wnioski. Ekspresja AIB1 i HER-2 w raku piersi może wpływać na skuteczność leczenia tamoksyfenem. AIB1 może być użyteczny w rozpoznawaniu i w leczeniu chorych na raka piersi.

Opracowanie
 Dr Anna Kowalczyk
 Dr Ewa Szutowicz Zielińska
 Dr Rafał Dziadziuszko
 Dr Krzysztof Konopa